

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 300

Contribution à l'étude
des protéines du plasma
dans le
rhumatisme chronique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 13 Novembre 1939

PAR

Pierre DUBREUIL

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômé de Bactériologie

Certifié d'Hygiène

Né le 26 Novembre 1914, à ROANNE (Loire)



LYON

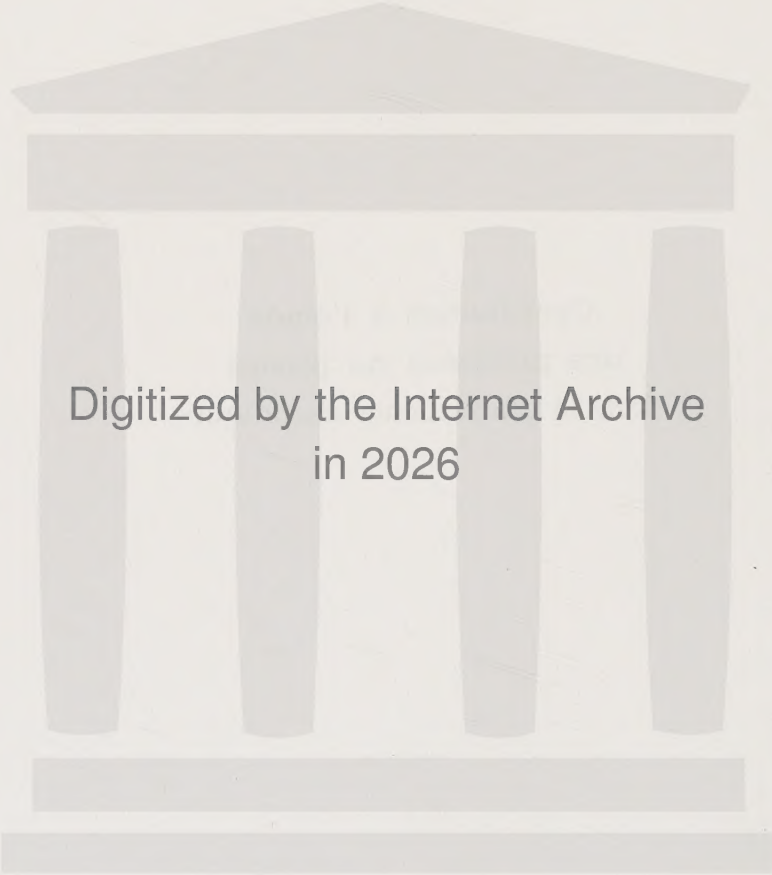
BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1939

Contribution à l'étude
des protéines du plasma
dans le rhumatisme chronique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 300

Contribution à l'étude
des protéines du plasma
dans le
rhumatisme chronique

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 13 Novembre 1939

PAR

Pierre DUBREUIL

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Diplômé de Bactériologie

Certifié d'Hygiène

Né le 26 Novembre 1914, à ROANNE (Loire)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales.....	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	COURMONT.
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique.....	CORDIER.
Chirurgie opératoire.....	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J.-F. MARTIN.
Médecine légale.....	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon).
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAULT	CLAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. FLORENCE, *président* ; MORÉNAS, *assesseur*,
P. RAVAULT

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Pharmacien

Ex-interne des Hôpitaux de Paris

A MA MERE

A MA FEMME

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RAVALT
Médecin des Hôpitaux

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GABRIEL FLORENCE

Professeur de Chimie Biologique et Médicale

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
ET DES HÔPITAUX DE LYON

A MES CAMARADES D'INTERNAT

AVANT-PROPOS

La soutenance de cette thèse est pour nous l'occasion d'exprimer notre sincère gratitude à tous les Maîtres qui ont contribué à notre formation professionnelle.

Nos remerciements vont tout d'abord à notre Maître de stage, M. Nicolas Escalier qui, par son exemple et avec sa haute conscience professionnelle, nous initia à la vie pharmaceutique. Qu'il accepte ici l'expression de notre reconnaissance la plus sincère.

M. le Professeur Florence nous a fait l'honneur de nous admettre dans son laboratoire. Nous avons toujours trouvé auprès de lui l'accueil le plus aimable. En acceptant la présidence de cette thèse, il nous donne une fois de plus la preuve de sa bienveillance. Nous l'en remercions bien sincèrement et nous l'assurons de notre profonde reconnaissance.

M. le Professeur Agrégé P. Ravault, Médecin des Hôpitaux, fut notre Maître à l'Hôtel-Dieu. Il nous a donné l'idée de ce travail et nous a dirigé dans son exécution. Nous le prions d'accepter l'expression de notre profonde gratitude pour la sollicitude qu'il nous a portée.

Nous sommes très sensible à la marque d'estime que M. le Professeur Agrégé Morénas veut bien nous donner en acceptant de faire partie de notre jury de thèse.

M. le Docteur Fouillouze, Pharmacien des Hôpitaux, a toujours été pour nous, à la Faculté, ainsi que pendant notre long séjour à l'Hôtel-Dieu, un guide bienveillant. Nous avons eu maintes fois recours à sa grande compétence. Qu'il veuille bien accepter ici nos respectueux remerciements.

Nous avons eu la faveur de faire un semestre au début de notre Internat, auprès de M. le Docteur Badinand, Pharmacien des Hôpitaux. Nous le prions de croire à notre respectueux et fidèle attachement.

PLAN DU TRAVAIL

Introduction.

PREMIÈRE PARTIE

Exposé des techniques analytiques employées.

Chapitre premier. — Techniques de dosage du fibrinogène.

Chapitre II. — Méthodes de dosage.

a) Des protéines totales du sérum.

b) De la sérum-albumine.

c) De la sérum-globuline.

Chapitre III. — Réaction de sédimentation globulaire.

Chapitre IV. — Réaction de Vernes à la résorcine.

DEUXIÈME PARTIE

Exposé des observations cliniques et des résultats analytiques.

I. — Rhumatismes du type chronique inflammatoire.

II. — Spondylose rhizomélisque.

III. — Rhumatismes du type chronique dégénératif.

IV. — Rhumatisme goutteux. Goutte.

TROISIÈME PARTIE

Discussion des résultats.

Tableau schématique des résultats.

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

Contribution à l'étude des protéines du plasma dans le rhumatisme chronique

INTRODUCTION

Les affections les plus diverses et les plus différentes « pourvu qu'elles fussent fluxionnaires ou douloureuses » étaient jadis englobées sous la dénomination de rhumatismes. La confusion dura jusqu'à la fin du xvi^e siècle, époque à laquelle Baillou, revenant à la tradition hippocratique, tenta à nouveau de séparer la goutte du rhumatisme, le rhumatisme revendiquant les douleurs les plus mobiles, les plus fluxionnaires et les plus aiguës. Puis Sydenham (1689), après avoir décrit la goutte aiguë, établit une opposition entre elle et le rhumatisme.

Malgré ces tentatives séparatistes de Baillou et de Sydenham, la distinction n'apparaît guère clairement durant tout le xviii^e siècle. En 1800, on trouve la thèse de Landré-Beauvais, qui opposa à la goutte véritable relevant d'excès alimentaires, le rhumatisme chronique ou « goutte du pauvre ». Cependant, la séparation est à ce point fragile et si peu sûre que lorsqu'il tente une description des déformations articulaires chroniques, il ne peut les dénommer autrement que « goutte asthénique primitive ».

Le problème ne parut nettement défini que le jour où Alfred Garrod, laissant tremper des fils dans du sérum acidifié et recueillant l'acide urique qui cristallisait à leur surface, put apporter par ce mode primitif de dosage, son fameux critère de l'hyperuricémie.

Hyperuricémie qui est, avec la précipitation urique, la signature de la goutte et reste absente dans les cas de rhumatisme chronique, comme un peu plus tard Charcot va, dans une clinique célèbre, contribuer à le démontrer.

Bouillaud, lui, montra la réalité des lésions articulaires et leurs relations avec les lésions viscérales. Il définit les lésions et le rhumatisme cardiaque. Puis la délimitation du rhumatisme articulaire aigu et du rhumatisme chronique apparaît et s'impose.

A mesure que l'étude clinique, étiologique et pathogénique du rhumatisme progressait, on s'intéressait peu à peu à l'étude des constituants humoraux. On recherchait les relations qu'il pouvait y avoir entre leurs variations et les différents cas pathologiques. Cependant, pendant longtemps, les recherches restèrent sommaires et frustes. Depuis le moment où Sydenham avait remarqué la « couenne épaisse » sur le sang de la saignée des rhumatisants, depuis le moment où Garrod avait mis en évidence l'excès de l'acide urique chez les gouteux, la question avait peu progressé, freinée qu'elle était par l'insuffisance des méthodes d'analyses chimiques ou sérologiques et par la connaissance peu approfondie que l'on avait des constituants eux-mêmes.

La fin du xix^e siècle, et surtout ces 15 ou 20 dernières années où des études particulièrement actives furent consacrées aux affections rhumatismales, apportent par contre un apport important à l'étude du sang dans ces affections. Les recherches sur les protéines sanguines en particulier, profitant des acquisitions nouvelles faites sur leurs structures et leurs propriétés, sur leur séparation et leur classification, firent de grands progrès. A mesure que les méthodes de dosage que l'on employait se faisaient plus précises et d'un emploi plus facile et plus adaptable au besoin de la clinique, on étudiait systématiquement les matières albuminoïdes du sérum et du sang total parallèlement aux autres constituants.

En 1926, Bezançon et Guillaumin [4], travaillant sur les variations des constituants et des éléments figurés du sang dans le rhumatisme articulaire aigu et réunissant les observations et travaux antérieurs, montraient qu'à côté d'autres troubles humoraux peu caractéristiques on constate une modification de l'équilibre des protides plasmatiques.

On se trouve en présence d'une forte augmentation du taux du fibrinogène, pouvant atteindre les taux élevés (10-11 gr. ‰) observés dans les pleurésies et les pneumonies. De plus il y a hyperglobulinémie accompagnée ou non d'une baisse de la sérumalbumine et pouvant aller jusqu'à l'interversion du rapport

sérumglobuline .

[4] BEZANÇON, WEIL et GUILLAUMIN. *Annales de Médecine* 19-1926.

Ce déséquilibre indique un trouble important de l'état colloïdal et physico-chimique des matières protéiques. Par une augmentation des grosses molécules colloïdales il se crée une diminution de la stabilité du plasma, ainsi qu'en fait preuve l'accélération de la sédimentation globulaire. La vitesse de sédimentation est, en effet, proportionnelle à l'augmentation, tout d'abord du taux de fibrinogène, puis en second lieu du taux de sérumblobuline. Ces augmentations du taux de fibrinogène et de la sérumblobuline, augmentations souvent très importantes, en particulier pour le taux du fibrinogène, sont proportionnelles à l'intensité des manifestations aiguës articulaires. Elles subsistent après que la température est devenue normale et que les douleurs ont complètement disparu, témoignant ainsi de la persistance du processus inflammatoire. Par contre la stricte localisation, au cœur du processus rhumatismal évolutif ne détermine pas d'évolution du taux du fibrinogène.

Ainsi pour le rhumatisme articulaire aigu, la question apparaît donc claire; les résultats sont concordants et constants et les publications et les communications qui paraissent confirment les conclusions données par Bezançon et Guillaumin.

Si au contraire on étudie les variations des mêmes protéines dans les différents cas de rhumatisme chronique, on ne trouve souvent que des recherches et des observations fragmentées. Les résultats donnés pour une même protéine sont quelquefois opposés et rarement l'étude de l'ensemble des composés albuminoïdes du sang a été faite.

Ainsi parmi les auteurs qui se sont occupés du taux des matières protéiques dans le rhumatisme chronique, M. Loeper, D. Mahoudeau et J. Tonnet [22], appliquant les méthodes proposées par eux et F.-P. Merklen [23] de séparation des albumines acétoprécipitales des albumines totales, trouvent un taux de protéines totales, de sérum-albumine et de sérum-globuline plus élevé que la normale. Ils notent également une

sérumalbumine
élévation du rapport $\frac{\text{sérumalbumine}}{\text{sérumglobuline}}$.

A l'opposé de ces conclusions, Roch et Martin [28] signalent une augmentation souvent notable du taux du fibrinogène dans le rhumatisme chronique et trouvent une élévation du taux de la sérumglobuline avec

sérumalbumine
tendance à l'inversion du rapport $\frac{\text{sérumalbumine}}{\text{sérumglobuline}}$,

ce qui indique un déséquilibre humoral semblable à celui des rhumatismes articulaires aigus. Ce phénomène est également mis en évidence par l'augmentation de la vitesse de sédimentation et les valeurs élevées de la réaction de Vernes à la résorcine.

Dans le même sens, Weissenbach et Francon [30] étudiant d'après les travaux de Costes et Forestier [8] et de M.-P. Weil [29] la sédimentation globulaire, la

[22] M. LOEPER, D. MAHOUDEAU et J. TONNET. *Conf. rhum. chron.* Aix-les-Bains, 1934.

[23] M. LOEPER, MERKLEN et J. TONNET. *Soc. Biol.*, juillet 1932.

[28] M. ROCH et E. MARTIN. *Conf. rhum. chron.* Aix-les-Bains, 1934.

[30] WEISSENBACH et F. FRANÇON. *Conf. rhum. chron.* Aix-les-Bains, 1934. *Progrès Médical*, n° 26, 25 juin 1932.

[8] COSTES et FORESTIER. *Monde Médical*, 41, 708, 1931.

[29] M.-P. WEIL. *Soc. Médic. des Hôp. de Paris*, 17 avril 1931.

trouve manifestement accélérée surtout dans les rhumatismes chroniques progressifs généralisés de nature infectieuse. Dans les mêmes cas ils trouvent également une réaction de Vernes à la résorcine, avec des valeurs élevées nettement au-dessus de 30 et souvent dépassant 90.

G. Kahlmester [18], s'appuyant sur les travaux de Westergreen, Thérellet, Widstrom [31] sur le rapport des matières protéiques du plasma, des lipoides du sang et des hématies avec la sédimentation, indique que la maladie de Bouillaud, de même que l'arthrite gonococcique exerce une influence beaucoup plus marquée que le rhumatisme chronique sur les facteurs qui déterminent la sédimentation des hématies. Cette affection présente cependant des valeurs de sédimentation particulièrement élevées pour une affection chronique.

On voit donc que si pour le rhumatisme articulaire aigu on arrive à une conclusion stricte et à des résultats complets et non discutés, il n'en est pas de même pour le rhumatisme chronique. C'est qu'en effet les conditions de travail ne se présentent pas de la même façon, à l'inverse de ce que l'on pourrait croire.

L'étude du milieu humoral offre des difficultés beaucoup plus nombreuses dans le rhumatisme chronique que dans le rhumatisme articulaire aigu. Au point de vue clinique, en effet, on se trouve en présence d'une classification dont les limites d'une précision

[18] KAHLMESTER. *Conf. rhum. chron.*, Aix-les-Bains, 1934.

[31] WESTERGREN, WIDSTROM. *Zeitschr. f. die ges. experim. Méd.* 75, 668.

quelques fois assez relative, peuvent être encore dans certains cas discutées. Ce sont des affections de longue durée s'étalant sur plusieurs années avec des alternatives de rémissions et de rechutes.

Les sujets étudiés sont presque toujours examinés à des stades différents. Et de même qu'il est rare que la cause primitive de l'affection put être précisée, il est souvent difficile de déterminer avec exactitude depuis combien de temps elle a commencé.

De plus dans le rhumatisme articulaire aigu on se trouve, en règle générale, en présence de sujets jeunes, sans passé pathologique notable, et dont les lésions et déficiences organiques sont réduites. Au contraire, dans le rhumatisme chronique, l'affection envisagée à bien la chance, chez des sujets déjà d'un certain âge, d'être la dernière venue d'une histoire pathologique qui peut être quelquefois déjà chargée. Ce qui fait que pour l'étude du milieu humoral et des protéines sanguines en particulier, on travaille, non pas en milieu pur, mais au contraire troublé par des réactions primitives. Les résultats devront donc être interprétés avec précaution en se mettant en garde contre les causes étrangères qui peuvent les avoir influencés.

Aussi il nous a paru intéressant d'étudier dans un certain nombre de cas de rhumatisme chronique, les variations des protéines sanguines. Nous analyserons également et le plasma et le sérum, recherchant les valeurs des taux de fibrinogène, de la sérumalbumine et de la sérumglobuline. Nous considérerons aussi les rapports de proportions de ces protéines entre elles

et le parallélisme qu'il y a avec la vitesse de sédimentation globulaire et la valeur de la réaction de Vernes à la résorcine.

Nous appliquerons toujours toutes ces méthodes d'investigations au même moment dans tous les cas étudiés. Puis nous tâcherons de voir ce qu'il faut penser de la composition protéinique du sang dans le rhumatisme chronique, de sa fixité, et des conclusions que l'on peut en tirer en rapport avec la marche générale de l'affection.

PREMIERE PARTIE

**EXPOSE DES TECHNIQUES
ANALYTIQUES EMPLOYEES**

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUES DE DOSAGE DU FIBRINOGENE

D'innombrables techniques ont été utilisées pour le dosage du fibrinogène sanguin depuis que Andral [2] [3] effectuait ses premières recherches en 1839-1840 à l'aide du procédé sommaire de Dumas et Prévost.

Actuellement les procédés de dosage de cette matière albuminoïde du plasma peuvent être divisés en deux grands groupes suivant qu'on l'isole et la dose à l'état de fibrinogène ou bien que l'on procède au dosage après l'avoir amenée à l'état de fibrine.

I. — Dosage à l'état de fibrinogène

Le sang est recueilli par ponction veineuse sur un anticoagulant qui peut être l'oxalate de potassium ou le fluorure de sodium. Le plus rapidement possible on

[2] ANDRAL. Essai d'hématologie pathologique, 1843.

[3] ANDRAL et GAVARRET. Recherche sur les modifications de proportion de quelques principes du sang, fibrine, globules, matériaux solides du sérum et eau dans les maladies. *Extraits Annales de Chimie*, novembre 1846, p. 75.

centrifuge avec soin de manière à obtenir un plasma privé presque absolument d'éléments figurés. Sur le plasma ainsi obtenu on procède au dosage du fibrinogène.

1° MÉTHODE DE REYE.

Dans un vase à précipiter on mesure :

12 cc. de plasma.

30 cc. H²O.

16 cc. de solution saturée de SO⁴ (NH⁴)².

On agite avec un petit agitateur et on laisse le précipité se former pendant 2 ou 3 heures à la température du laboratoire. Le précipité est recueilli sur un filtre, lavé à l'eau distillée, séché à l'étuve à 110° et pesé.

2° MÉTHODE DE DOYON, MOREL ET PÉJU.

Dans un vase à précipiter on mesure :

12 cc. de plasma,

1 cc. de solution au 1/10 de CH³ COOH.

On agite avec un petit agitateur et on laisse le précipité se former pendant quelques heures à la température du laboratoire. Le précipité est alors rassemblé sur un filtre, lavé et séché à l'étuve à 110° puis pesé.

Par l'emploi de ces deux méthodes on obtient chez l'homme normal *un taux de fibrinogène de 2 à 4 gr. ‰ de plasma.*

II. — Dosage à l'état de fibrine

Pour procéder au dosage de la fibrine on peut partir soit du sang total, soit du plasma.

A) DOSAGE A PARTIR DU SANG TOTAL.

1° *Méthode.*

Pour isoler et doser la fibrine, il suffit de battre le sang avec des baguettes ou des brindilles, soit d'agiter avec des fragments ou des billes de verre suivant la méthode déjà indiquée en 1707 par Ruysch.

Technique. — On reçoit 40 à 50 grs de sang dans un vase conique, taré. On pèse. Au moyen d'un petit balai formé d'un brin de jonc, de baleine ou d'osier, divisé en plusieurs branches, on bat le sang pour le faire coaguler. Au bout de 10 à 15 minutes, on ajoute 4 à 5 volume d'eau distillée et on recueille la fibrine sur un filtre séché à 110° et taré dans le pèse-filtre ou entre deux verres de montre. On lave soigneusement à l'eau distillée, à l'alcool et à l'éther. Après dessiccation à l'étuve à 110° on met le filtre dans le pèse-filtre et on pèse après refroidissement.

2° *Méthode de Doyon, Morel et Kareff.*

Dans un grand tube à centrifuger, préalablement taré, on recueille environ 20 grs de sang. On pèse immédiatement pour avoir le poids de sang. On attend 30 minutes à 1 heure. On broie le caillot dans le même tube avec une petite quantité d'eau distillée, au moyen d'un agitateur coiffé d'un tube de caoutchouc. On ajoute peu à peu de l'eau distillée tout en continuant à agiter, ce qui permet de bien diviser le caillot et de laquer la majorité des globules. On centrifuge pour que les particules de fibrine se déposent complètement au fond du tube; et pour plus de sécurité on reçoit les eaux de décantation et celles de lavage

dans de grandes éprouvettes d'eau pour pouvoir, le cas échéant, recueillir les fragments de fibrine égarés. On recommence les opérations jusqu'à ce que la fibrine soit complètement blanche, et ne cède plus d'hémoglobine ou de sels à l'eau de lavage. Dans une dernière opération on fait passer la fibrine dans un petit tube à centrifuger taré. On centrifuge. On décante l'eau, on lave deux ou trois fois à l'alcool puis à l'éther, puis à l'eau. On sèche à l'étuve à 105°. On pèse. Après déduction du poids du tube à centrifuger on rapporte le poids de fibrine au litre de sang.

Par ces deux méthodes, on obtient chez l'homme normal un *taux de fibrine de 1,20 gr. à 2,10 gr. p. ‰ de sang total*.

B) DOSAGE A PARTIR DU PLASMA.

Le principe en est basé sur la détermination de la fibrine obtenue par recalcification du plasma, d'après les techniques exposées par Cullen et Van Slyke en 1915, et en 1921 par Gram [12], et Forster et Whipple [9].

Le sang prélevé pour l'obtention du plasma est recueilli sur citrate trisodique ou sur oxalate de potassium. Mais dans l'emploi de ce dernier anticoagulant on doit tenir compte de l'oxalate de calcium formé pendant la recalcification et qui, insoluble et non éliminé au cours des lavages, surcharge le caillot de fi-

[12] H.-C. GRAM. *Act. medica Scandinavica*, t. 56, n° 2, février 1922, p. 107.

[9] FORSTER et WHIPPLE. *Améric. j. of Physiology*, 1921-22, t. 58, p. 365-393.

[14] GUILLAUMIN. *Annales de Médecine*, t. 19, 1926, p. 209.

brine. L'emploi de fluorure de sodium inhibant le fibrineferment, doit être rejeté car il empêcherait la formation du caillot même après addition de chlorure de calcium.

1° MÉTHODE DE GUILLAUMIN [14].

On recueille 15 à 20 cc. de sang sur du citrate trisodique (0,10 gr. pour 20 cc.). On centrifuge, on recueille le plasma. Dans un verre à précipiter de 60 cc. on mesure :

- 5 cc. de plasma,
- 20 cc. de solution de ClNa à 9/1.000,
- 10 cc. de solution de Cl^2Ca à 1/100.

On mélange, on porte à l'étuve à 37° pendant 2 heures. On détache le caillot des parois du vase avec une pipette mousse et on la renverse d'un geste franc sur un Büchner garni d'une ou deux rondelles de papier filtre. On essore rapidement pour éliminer la majorité du liquide en évitant avec soin d'aller jusqu'à la dessiccation complète. Le caillot est devenu alors une pellicule irisée, collée sur le papier. On détache alors ce papier de l'entonnoir et on le dépose à la surface de 100 à 200 cc. d'eau distillée placée dans un verre à expériences.

Après quelques minutes et à l'aide d'une petite spatule de platine, on parvient très facilement à séparer la pellicule de fibrine de son support dont elle se détache d'un seul tenant. A l'aide de la spatule on la transporte alors dans une même quantité d'une solution de chlorure de sodium à 10 % pour éliminer les traces de globuline. On l'y laisse séjourner de 5 à 10

minutes. On opère ensuite un lavage identique dans l'eau distillée. Puis on la fait glisser dans un flacon à large ouverture contenant de l'alcool. On termine après 10 à 15 minutes de contact par un même temps de contact dans un mélange de : alcool 3 vol., éther 1 vol. pour éliminer les lipoides. Tout ceci terminé, on dépose la pellicule de fibrine déjà presque entièrement privée d'eau sur un verre de montre et on la porte à l'étuve à 100° pendant 2 heures, en évitant au cours des premières minutes que la pellicule ne colle pas sur le verre. On peut ainsi la porter directement sur le plateau de la balance pour effectuer la pesée.

La prise d'essai peut être abaissée à 2 cc. Si l'on emploie qu'un cc. il est préférable, au lieu de la pesée directe, de terminer par un dosage d'azote sur la pellicule de fibrine. Le poids d'azote trouvé étant exprimé en fibrine à l'aide du facteur 5,913 (travaux de Schmiedeberg et Hammarsten).

2° MÉTHODE DE SASSIER [21], [20], [10].

On recueille 15 à 20 cc. de sang sur oxalate de potassium et on centrifuge de suite pour obtenir du plasma. Dans un vase à précipiter de 250 cc. contenant

Cl^2Ca 1,25 gr.

100 cc. de solution coagulante slf : ClNa 8 gr.

H^2O q.s.p. ‰

[21] C. LIAN, SASSIER, J. FACQUET et P. FRUMUSAN. *Bul. et Mém. soc. Méd. Hôpit. de Paris*, 24 avril 1936, n° 14.

[20] C. LIAN et P. FRUMUSAN. *Presse Médicale*, 9 mars 1938.

[10] G. GAUTHIEREAU. *Thèse Paris*, 1937.

on laisse tomber goutte à goutte : 5 cc. de plasma en agitant continuellement. On abandonne 3 heures à la température du laboratoire. La coagulation se produit et la masse se prend en une gelée qui se détache facilement des parois du vase. La gelée est versée sur un carré de toile fine disposé dans un entonnoir. On constitue un nouet et on exprime. Quand tout le liquide est expulsé on porte sous un courant d'eau. On ouvre le carré de toile, la fibrine se détache très bien pour former un pâton élastique qu'on lave sous un filet d'eau distillée.

Après ce lavage le pâton de fibrine ne contient plus de chlorures mais renferme seulement des cristaux d'oxalate de potassium employé pour la récolte du sang.

On exprime le pâton de fibrine entre plusieurs épaisseurs de papier filtre. Puis on le met dans une petite capsule de platine tarée. On dessèche à l'étuve à 110° pendant 6 heures. On pèse en déduisant le poids de la capsule. On a ainsi le poids P de la fibrine et de l'oxalate de calcium entraîné. On calcine ensuite la fibrine et les cendres sont chauffées fortement pendant 10 minutes pour transformer l'oxalate de calcium en chaux. Après un bref séjour dans le dessiccateur où l'on aura fait de préférence le vide, on détermine rapidement à la balance de précision le poids des cendres en déduisant celui de la capsule. Soit p ce poids. On calcule le poids p' d'oxalate de calcium correspondant aux cendres en appliquant la formule :

$p' = p \times 2,60$. La différence $P - p'$ représente le poids de fibrine fourni par la prise d'essai.

On a $(P - p') \times 200 = \text{fibrine } \text{‰}$ de plasma.

Par les deux méthodes de Guillaumin et de Sassier, on obtient chez l'homme normal *un taux de fibrine de 4 à 5 gr. ‰ de plasma.*

Méthode employée

Il nous a semblé préférable de doser dans le plasma le fibrinogène sous sa forme primitive plutôt qu'à l'état de fibrine. La méthode de dosage étant de cette façon à l'abri de toute cause d'erreurs dues à la transformation du fibrinogène en fibrine.

D'autre part, nous avons employé une méthode mise au point par nous et ayant le gros avantage de permettre sur la même prise de sang le dosage du fibrinogène, de la sérum-albumine et de la sérum-globuline. Cette prise de sang étant d'ailleurs réduite pour l'ensemble des dosages à 20 cc. au maximum, quantité facile à obtenir dans la pratique courante de la clinique.

Technique

On prélève 20 cc. de sang que l'on verse dans un poudrier contenant environ 4 à 5 centigr. de fluorure de sodium. On agite pour éviter la coagulation et on

centrifuge le plus rapidement possible pour obtenir un plasma clair et non hémolysé.

Dans un tube à centrifuger conique on mesure :

6 cc. de plasma,

0,5 cc. de solut. de CH^3COOH au 1/10,

on agite avec un petit agitateur (partie effilée de pipette Pasteur dont l'extrémité est légèrement recourbée).

On laisse la précipitation du fibrinogène s'effectuer pendant 3 à 4 heures à la température du laboratoire. Cela fait on centrifuge à grande vitesse pendant quelques minutes. Puis toujours avec le même petit agitateur, on dilacère par agitation et raclage les parties du caillot qui, attachées aux parois n'auraient pas été rassemblées par la centrifugation. Après avoir ainsi bien décapé les parois du tube, on procède à une nouvelle centrifugation à grande vitesse pendant 5 minutes.

On recueille soigneusement par décantation tout le sérum surnageant le précipité et on le met de côté pour y effectuer le dosage de la sérum-albumine et de la sérum-globuline (suivant la technique azotométrique que nous indiquons plus loin, et en tenant compte de la dilution effectuée par l'addition au 6 cc. de plasma, de 0,5 cc. de solution acétique).

On lave le précipité resté dans le tube en y versant une dizaine de cc. d'eau distillée et en agitant avec le petit agitateur. On centrifuge à grande vitesse pendant 5 minutes et on rejette le liquide de lavage. On procède encore une fois à un autre lavage, puis avec l'aide de quelques cc. d'eau distillée, on entraîne le

précipité, qui forme un petit tampon compact, dans un mikrokjeldahl en pyrex de 100 cc.

On procède alors à la minéralisation du fibrinogène suivant la technique classique en employant 6 cc. de SO^4H^2 et 0,50 gr. environ du mélange minéralisateur au sélénite de cuivre ou de mercure. (Voir la technique détaillée pour le dosage azotométrique employée pour les protéines du sérum.)

La minéralisation terminée (10 à 15 minutes), on distille l'ammoniaque dans un appareil de Parnas et Wagner, en recueillant dans 40 cc. de SO^4H^2 N/50. On détermine l'excès de SO^4H^2 par NaOH N/50, (en présence de rouge de méthyle et suivant la technique employée plus loin au dosage azotométrique des protéines du sérum).

Soit n le nombre de cc. de SO^4H^2 N/50 neutralisés par NH^3 on a :

$$\frac{n \times 0,28}{6} = \text{N } \text{‰ de plasma.}$$

$$\text{N} \times 6 = \text{Fibrinogène } \text{‰ de plasma.}$$

Le poids d'azote trouvé étant exprimé en fibrinogène à l'aide du facteur 6 (travaux de Schmiedeberg et Hammarsten).

D'où en résumé :

$$n \times 0,28 = \text{Fibrinogène } \text{‰ de plasma.}$$

Par cette méthode on trouve chez l'homme normal un taux de 3 à 4 gr. de fibrinogène ‰ de plasma.

Cette technique peut évidemment être employée pour le dosage du Fibrinogène seul, dans tous les cas

où la détermination du taux de ce corps est demandé pour les besoins de la clinique. Dans ce cas on peut même diminuer la prise d'essai jusqu'à 2 ou 3 cc. de plasma, les quantités de solution acétique étant diminuées suivant les mêmes proportions, de même que la quantité de SO^4H^2 N/50 dans laquelle on reçoit le distillat.

CHAPITRE II

METHODES DE DOSAGE :

1. — DES PROTEINES TOTALES DU SERUM
2. — DE LA SERUM ALBUMINE
3. — DE LA SERUM GLOBULINE

Pour déterminer les albumines du sérum, nous disposons de méthodes physiques, colorimétriques et chimiques. Nous énumérerons simplement les deux premières, leur intérêt et leur précision étant de beaucoup inférieurs aux méthodes chimiques seules employées à l'heure actuelle.

Méthodes densimétriques

Les variations de concentration du sérum en albumines entraînent une variation de densité. Les procédés à la goutte de Hammeschlag et Lloyd Jones consistent à faire tomber une goutte de sérum dans une série de tubes contenant un mélange en proportions variables de benzine et de chloroforme, ou bien des dilutions variables de glycérine et d'eau. Lorsque la goutte reste sans monter, ni descendre, on en conclut qu'elle a la même densité que le mélange.

Outre qu'elle ne renseigne que sur le taux total de protéines, cette méthode manque complètement de précision.

Méthode néphéломétrique

Elle consiste à mesurer au néphéломètre l'intensité du trouble obtenu en faisant flocculer à la limite les albumines du sérum et à la comparer à celui réalisé sur des solutions titrées d'albumine traitées dans les mêmes conditions.

Cette méthode a les mêmes défauts que la précédente.

Méthode réfractométrique

Cette méthode a été autrefois très employée. Elle est basée sur le pouvoir de réfraction des albumines. On emploie l'appareil de Zeiss à immersion et a prisme auxiliaire. Cette méthode rapide et ne nécessitant que quelques gouttes de sérum, a le grave défaut d'être influencée par les autres corps du sérum ayant une influence sur la réfraction (lipides en particulier) ainsi que l'ont montré Achard et Grigaut [1], Chiray et Demanche [7], Cowaerts [11] et Guillaumin [15].

[1] ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS, *C. R. Biol.*, n° 9, 1930, p. 679.

[7] CHIRAY et DEMANCHE, *C. R. Biol.* 1907, t. 63, p. 235.

[11] GOWAERTS, *C. R. Soc. Biol.* 1923, p. 24-28.

[15] GUILLAUMIN, R. WAHL et LAURENCIN, *Bul. Soc. Chi. Bio.*, t. 11, mars 1929, p. 387.

Cette méthode ne renseignant d'ailleurs que sur la totalité des albumines est donc complètement à abandonner.

Méthode colorimétrique

Cette méthode décrite par Wu [32], puis par Greenberg [13] est basée sur la réaction que donne l'acide phosphomolybdotungstique avec les phénols et en particulier avec la tyrosine. La séparation des différentes protéines se fait par l'un des procédés usuels. L'étalon servant à la comparaison colorimétrique est préparé avec de la tyrosine et l'on a déterminé les coefficients exprimant la sérum-albumine et la sérum-globuline.

Cette méthode assez rapide est très imprécise et peut amener des erreurs assez importantes, aussi est-elle presque complètement abandonnée.

Méthodes chimiques

Ces méthodes peuvent se diviser en méthodes gravimétriques et en méthodes azotométriques. Elles dérivent des travaux de Piettre et Vila [25], de Pinkus [26], de Porges et Spiro [27], de Homer [16], Mel-

[32] H. WU. *Jour. Biol. Chemi.*, t. 33, 1922.

[13] GREENBERG. *Jour. Biol. Chemi.*, LXXXII, 595, 1929.

[25] PIETTRE et VILA. *C. R. Ac. Sc.*, 14 juin 1920. *Bul. Soc. Chi. Bio.*, mars 1921, 483.

[26] PINKUS. *J. Physiol.* 1901, t. XXVII, p. 57.

[27] PORGES et SPIRO. *Phys. u. Pathol.* 1903, t. III, p. 277.

[16] HOMER (A.). *Biochem.* 1909, t. XIII, p. 278.

lamby [24] et surtout de Howe [17]. Toutes sont basées sur les faits suivants :

La sérum-albumine est soluble dans l'eau, les solutions salines diluées, la solution saturée de sulfate de magnésie, la solution de sulfate d'ammoniaque au 1/2 saturée, la solution de sulfate de sodium à 222 ‰, la solution aqueuse saturée de CO^2 . Elle est *insoluble* dans la solution saturée de sulfate d'ammoniaque.

La sérum-globuline est soluble dans les solutions salines diluées, elle est *insoluble* dans l'eau pure, dans la solution saturée de sulfate de magnésie, dans les solutions saturées et 1/2 saturées de sulfate d'ammoniaque, dans les solutions de sulfate de sodium à 222 ‰, dans la solution saturée de CO^2 .

Seules ces méthodes sont capables de donner des indications exactes sur les matières protéiques du sérum.

I. — Méthodes gravimétriques

Parmi les diverses méthodes gravimétriques proposées, nous étudierons seulement la méthode de Kayser. Elle est parmi les plus employées dans les laboratoires de clinique et donne des résultats très précis tout en étant d'une technique simple et relativement rapide.

[24] MELLAMBY. *J. Physiol.*, t. XXXIII, p. 338, 1905. *J. Physiol.*, t. XXXVIII, p. 288, 1909.

[17] HOWE (P.). *Journ. of Biolog. Chem.*, 1921, t. 49, p. 93 et 109.

II. — Méthode de Kayser [10]

Les matières protéiques totales sont précipitées par l'alcool et l'acétone à froid. Par lavage à l'alcool on élimine les lipides du précipité et on pèse. La sérum-globuline est précipitée par le sulfate de magnésie à saturation et dans une partie aliquote du filtrat la sérum-albumine est coagulée au voisinage de son point isoélectrique par ébullition en présence d'un peu de formol. La quantité de sérum-globuline contenue dans la prise d'essai est calculée par différence entre le poids des matières protéiques totales et le poids de sérum-albumine.

TECHNIQUE.

A) *Dosage des matières protéiques totales* :

Dans un vase à précipiter, on mesure :

$\text{CH}^3 \text{CH}^2 \text{OH}$ à 95° — 25 cc.

$\text{CH}^3 \text{CO CH}^3$ — 25 cc.

Y verser par petites portions et en agitant continuellement, 5 cc. de sérum mesurés à la pipette. Attendre quelques minutes et filtrer sur deux filtres équilibrés (filtres sans centre de 11 c). Entraîner les parcelles du précipité qui adhèrent au fond du vase au moyen de quelques cc. de $\text{CH}^3 \text{CH}^2 \text{OH}$. Le précipité étant formé par les matières protéiques et la lécithine du sérum, on dissout cette dernière en lavant deux fois avec 10 cc. de $\text{CH}^3 \text{CH}^2 \text{OH}$ et même plus souvent

[19] F. KAYSER, *Bul. Soc. Chî. Bio.*, 1930, 12, p. 533.

jusqu'à ce que plus rien ne soit entraîné. Les filtres sont alors placés sur un verre de montre et desséchés à l'étuve à $+ 100^{\circ}$ à poids constant.

Soit p la différence de poids entre les deux filtres, on a :

$p \times 200 =$ matières protéiques totales du sérum ‰.

B) Séparation et dosage de la sérum-albumine et de la sérum-globuline.

Dans un ballon jaugé de 100 cc. on introduit dans l'ordre :

SO^4Mg , 7 H^2O soigneusement pulvérisé 7 gr.

Sérum 10 cc.

Agitez doucement pour éviter la mousse. La dissolution s'effectue rapidement en 2 ou 3 minutes. Complétez alors à 100 cc avec une solution saturée de sulfate de magnésie (SO^4Mg , 7 H^2O 550 gr. + H^2O 500 cc. Dissoudre à chaud. Si la solution est trouble, laisser au repos jusqu'à floculation puis filtrer) en versant d'abord lentement et en agitant par un mouvement giratoire pour éviter la mousse. Après ajustage au trait de 100 cc., obturer avec le doigt et agiter vigoureusement quelques instants, laisser en contact 30 à 40 minutes, en renouvelant l'agitation de temps en temps de façon à amener une floculation convenable.

Verser d'un seul coup tout le contenu du ballon sur un filtre plissé en papier Chardin ($D = 19-19$ centi) et recueillir le filtrat dans une fiole jaugée de 50 cc. Repasser s'il y a lieu les premiers centi. cubes. Il faut de 30 à 35 minutes pour obtenir les 50 cc.

Les introduire dans un vase à précipitation chaude

conique de 125 cc. en rinçant la fiole jaugée deux ou trois fois avec 2 cc. d'eau à chaque fois. Y ajouter 1 cc. de soluté officinal d'HCHO dilué au 1/2 et 15 gouttes de solution de CH^3COOH au 1/10, (pH aux environs de 4,7). Porter lentement en agitant à l'ébullition que l'on maintiendra 10 à 20 secondes et verser le liquide bouillant sur deux filtres équilibrés placés dans un entonnoir à longue douille. La filtration est rapide si les filtres sont bien placés, laver ensuite avec une solution de CH^3COOH à 1/2.000. Ces lavages doivent être faits en employant pour chaque lavage un volume de solution acétique de 5 cc. environ, que l'on porte au préalable à l'ébullition dans un tube à essai. Laisser couler complètement le liquide avant d'ajouter une nouvelle quantité. Poursuivre ces lavages jusqu'à ce que le liquide qui s'écoule ne donne plus qu'un louche à peine perceptible avec une solution de Cl^2Ba au 1/10. Il faut pour obtenir ce résultat au moins une quinzaine de lavages. Laver une ou deux fois avec quelques centi. cubes d'alcool puis d'éther. Porter à l'étuve à $+ 100^\circ$ jusqu'à poids constant (au minimum 3 H).

Peser soit p gr.

On a P le poids de sérum-albumine par litre,

$$P = 200 \times p.$$

On a le poids de sérum-globuline par différence entre le poids de matières protéiques totales (A) et le poids de sérum-albumine (B).

A la méthode de Kayser, nous avons préféré employer pour ce travail, une méthode azotométrique.

En effet, la technique gravimétrique exige une quantité relativement importante de sang pour obtenir les 15 cc. de sérum nécessaires au dosage. La méthode azotométrique n'exige par contre que 4 cc. de sérum et de plus elle permet de nous servir du sérum obtenu à partir du plasma ainsi que nous l'avons indiqué dans notre technique de dosage du fibrinogène, et d'effectuer ainsi avec une prise de sang minime, à la fois les dosages du fibrinogène de la sérum-albumine et de la sérum-globuline.

Technique azotométrique employée pour ce travail

RÉACTIFS

1° SO^4H^2 *N/50 ou N/100* additionné durant sa fabrication de son 1/10 de solution de rouge de méthyle. Se conserve un mois en flacon pyrex bouché émeri.

2° $NaOH$ *N/50 ou N/100* additionné durant sa fabrication de son 1/10 de solution de rouge de méthyle. Se conserve huit jours en flacon pyrex.

3° *Solution hydro-alcoolique de rouge de méthyle* (acide p. diméthylamino-azobenzène-o-carbonique) servant à l'obtention des liqueurs titrées de SO^4H^2 et de $NaOH$.

s. l. f. : rouge de méthyle, 0,01 gr. ; alcool à 95°, 60 cc. ; dissoudre au B. M. bouillant, puis, H^2O q.s.p. 100 cc.

4° *Solution de $NaOH$ à 30/100*, préparée à partir de $NaOH$ et vérifiée exemple de NH^3 .

5° SO^4H^2 pur vérifié exempt de NH^3 .

6° *Mélange minéralisateur* [5],

soit celui de Schwegler :

SeO^3Cu 0,30 gr.

SO^4K^2 12 gr.

soit celui de Dumazert et Marchet (fabrication Prolabo) au $SéO^3Hg$.

7° *Solution de SO^4Na^2 anhydre à 222 ‰ conservée à l'étuve à + 37°.*

8° *Solution de $CCl^3 COOH$ au 1/5.*

TECHNIQUE

On dose : 1° l'azote total protéique et non protéique (NT. Nt),

2° l'azote de la sérum-albumine et l'azote total non protéique (NS. Nt.).

3° l'azote total non protéique (Nt).

Pour cela :

I) PRÉPARATION DES LIQUEURS A MINÉRALISER.

1° *Pour l'azote total protéique et non protéique (NT. Nt).*

Dans un ballon jaugé de 10 cc. mesurer :

Sérum 1 cc.

Solution de $ClNa$ à 8 ‰ q.s.p. 10 cc.

On prélève 1 cc. de cette dilution (0,01 cc. de sérum) et on l'introduit dans un Kjeldahl en pyrex de 100 cc.

2° *Pour l'azote de la sérum-albumine et l'azote total non protéique (NS. Nt).*

[5] *Bul. Soc. Chi. Bio.*, fév. 1938, p. 203.

Dans un poudrier ou un erlenmeyer bouchant émeri de 75 à 100 cc. on mesure :

Sérum 1 cc.

Solution de SO^4Na^2 à 222 ‰..... 30 cc.

à la température de + 37°.

Agiter circulairement pour bien mélanger. Porter à l'étuve à + 37° un minimum de 3 heures. Au bout de ce temps, filtrer sur double filtre sans plis (Durieu 122). Pour éviter la concentration, la filtration se faisant à l'étuve, recouvrir l'entonnoir d'une plaque de verre. Repasser le liquide jusqu'à ce qu'il filtre limpide.

On prélève 5 cc. du filtrat (0,16 cc. de sérum) et on les introduit dans un Kjeldahl en pyrex de 100 cc.

3° Pour l'azote total non protéique (Nt).

Dans un verre conique de 30 cc. ou dans une capsule en porcelaine on mesure :

Sérum 2 cc.

H^2O 6 cc.

Solution de CCl^3COOH au 1/5..... 2 cc.

Triturez avec un gros agitateur. Filtrez. Prélevez 5 cc. du filtrat (1 cc. de sérum) et les introduire dans un Kjeldahl en pyrex de 100 cc.

II) MINÉRALISATION.

Ajouter à chaque Kjeldahl 0,50 gr. environ de mélange minéralisateur et 1 à 2 cc. de SO^4H^2 . Puis chauffer pour minéraliser, l'extrémité du Kjeldahl étant engagée dans un appareil aspirateur de Guillaumin. Chauffer jusqu'à fumées blanches puis décoloration ou légère coloration bleue si l'on a employé le miné-

ralisateur au SeO^3Cu . Grâce à l'action puissante de sélénium comme catalyseur, la minéralisation est obtenue très complètement et très rapidement.

Laisser refroidir à peu près complètement, ajouter 5 à 10 cc. d' H^2O ; agiter et chauffer pour dissoudre les sels restant du mélange minéralisateur.

N.-B. — *Précautions spéciales à prendre pour la minéralisation de (NS. Nt) vu la forte présence du SO^4Na^2 .*

Ajouter SO^4H^2 goutte à goutte très lentement de façon que le dégagement de SO^2 et la mousse abondante qui se forme parfois avec les minéralisateurs au sélénium, ne remonte et ne déborde pas. Ensuite prendre le Kjeldahl avec une pince et lui imprimer un mouvement circulaire rapide tout en le portant en pleine flamme d'un Bunsen, sans jamais ralentir l'agitation. En opérant ainsi, la mousse qui se produit est bien moindre. Si celle qui se produit avait tendance à remonter, sortir rapidement le Kjeldahl de la flamme sans ralentir le mouvement circulaire. En répétant deux ou trois fois cette manœuvre, la mousse ne reparaît plus. Opérez ensuite comme pour les autres minéralisations, en prenant cependant la précaution de ne pas chauffer trop longtemps, la température d'ébullition étant élevée par la présence de SO^4Na^2 et et des pertes en $\text{SO}^4(\text{NH}^4)^2$ pouvant se produire.

III) DOSAGE DE NH^3 APRÈS DISTILLATION DANS L'APPAREIL DE PRÉGL MODIFIÉ PAR PARNAS ET WAGNER, D'APRÈS LA TECHNIQUE GÉNÉRALE DE CET APPAREIL.

On distille successivement les trois liquides de minéralisation. On recueille le distillat dans 20 cc. de

SO^4H^2 N/50 ou N/100. On recueille 12 à 15 cc. de distillat. Puis la liqueur acide et le distillat sont portés à l'ébullition pendant une minute (élimination de CO^2). Puis on laisse refroidir (pour avoir un bon virage du rouge de méthyle [6]) et l'on dose l'excès de SO^4H^2 N/50 ou N/100 par NaOH N/50 ou N/100.

Soit : x, x', x'' les nombres de cc. de SO^4H^2 N/50 ou N/100 nécessaires pour neutraliser l' NH^3 de distillation.

IV) CALCULS.

1° Pour (NT. Nt) on a :

$$\begin{array}{l} 2,8 \text{ pour une liqueur N/ 50} \\ x \text{ X} \qquad \qquad \qquad = \text{N } \text{‰} (\text{NT.Nt}). \\ 1,4 \text{ pour une liqueur N/100} \end{array}$$

2° Pour (NS. Nt) on a :

$$\begin{array}{l} x' \text{ pour une liqueur N/ 50} \\ \frac{x'}{0,16} \text{ X} \qquad \qquad \qquad = \text{N } \text{‰} (\text{NS. Nt}). \\ 0,16 \text{ pour une liqueur N/100} \end{array}$$

3° Pour (Nt) on a :

$$\begin{array}{l} 0,28 \text{ pour une liqueur N/ 50} \\ x'' \text{ X} \qquad \qquad \qquad = \text{N } \text{‰} (\text{Nt}). \\ 0,14 \text{ pour une liqueur N/100} \end{array}$$

On en déduit :

$$\text{Azote total protéique} = (\text{NT. Nt}) - \text{Nt.}$$

$$\text{Azote de la sérum-albumine} = (\text{NS. Nt}) - \text{Nt.}$$

$$\text{Azote de la sérum-globuline} = (\text{Azote total protéique} - \text{Azote de la sérum-albumine}).$$

[6] *Bul. Soc. Chi. Bio.*, janvier 1939, p. 7.

et l'on calcule :

$$\text{Sérum-globuline } \text{‰} = \text{Azote de la sérum-globuline} \\ \times 6,95.$$

$$\text{Sérum-albumine } \text{‰} = \text{Azote de la sérum-albumine} \\ \times 6,55.$$

$$\text{Protéines totales } \text{‰} = \text{Sérum-albumine} + \text{Sérum-} \\ \text{globuline.}$$

Par cette méthode, on trouve chez l'homme normal :

$$\text{Matières protéiques totales} = 70 \text{ à } 80 \text{ gr. } \text{‰}.$$

$$\text{Sérumalbumine} = 45 \text{ à } 55 \text{ gr. } \text{‰}$$

$$\text{Sérumglobuline} = 25 \text{ à } 35 \text{ gr. } \text{‰}.$$

$$\text{Rapport } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 1,20 \text{ à } 1,80.$$

CHAPITRE III

REACTION DE SEDIMENTATION

Pour mesurer la vitesse de sédimentation des globules, nous avons employé la technique classique de Westergreen.

On aspire dans la seringue spéciale 0,4 cc. de solution de citrate de soude à 2/1000.

Par ponction veineuse, on complète le remplissage de la seringue avec du sang veineux jusqu'à 2 cc.

On rejète le sang dans un tube à hémolyse et par agitation on assure le mélange.

On aspire avec une pipette spéciale de l'appareil de Westergreen, le mélange de sang citraté jusqu'à zéro. On adapte le capuchon de caoutchouc et on maintient dans le porte-pipette en position verticale.

Au bout d'une heure on lit sur la graduation du tube la hauteur du plasma surnageant les globules.

Normalement, chez l'individu sain, la hauteur du plasma surnageant dépasse 3 à 5 mm. chez l'homme et 4 à 8 mm. chez la femme.

CHAPITRE IV

REACTION DE VERNES A LA RESORCINE

Nous nous sommes servi de la technique suivante :

Dans un tube à hémolyse de 13×60 mm., on ajoute à 0,60 cc. de sérum frais non opalescent (sujet à jeun), 0,60 cc. de solution de résorcine à 1,25 % dans l'eau distillée.

On mélange en agitant sans renverser le tube.

On transvase immédiatement le mélange dans la cuve d'un photomètre et on en détermine la densité optique.

Puis on bouche le tube et on le laisse à la température du laboratoire pendant 4 heures. On regarde au bout de ce temps la densité optique au photomètre.

La différence entre les chiffres de la première lecture et ceux de la seconde donne le degré photométrique qui s'étage le long d'une échelle de 0 à 150 et même au-dessus, et exprime de cette façon l'intensité de la réaction.

Chez l'individu normal la réaction est négative lorsque l'indice est < 15 , la réaction est positive lorsque l'indice est > 30 , la réaction est douteuse lorsque l'indice est compris entre 15 et 30.

DEUXIEME PARTIE

**EXPOSE DES OBSERVATIONS
CLINIQUES ET DES RESULTATS
ANALYTIQUES**

I. — Rhumatisme du type chronique inflammatoire

A. — Polyarthrite du type Charcot.

OBSERVATION N° 1

Mme B..., 43 ans.

7 . 5 7

Pas d'antécédents intéressants, aucun épisode infectieux antérieur, pas de crises de rhumatisme articulaire aigu.

Le rhumatisme chronique a débuté il y a 6 ans 1/2 par une crise de polyarthrite avec très peu de fièvre, qu'avait annoncée depuis quelque temps de vagues douleurs dans les articulations tibio-tarsiennes. Depuis cette date, les phénomènes articulaires n'ont jamais disparu et ont évolué par paroxysmes douloureux séparés par des accalmies de plusieurs mois.

Actuellement, il existe des signes de polyarthrites occupant les articulations suivantes : les articulations des deux mains, les poignets (craquements), les coudes (craquements et douleurs), les deux genoux (hydarthrose importante et douloureuse), les deux tibio-tarsiennes surtout la droite. Les hanches et les épaules sont respectées. Les douleurs sont surtout vives aux mains et aux genoux.

Température subfébrile. Innapétence.

Examen viscéral négatif. Intégrité clinique et radiologique des poumons. Tension 13,5/8.

La malade est revue 3 mois plus tard très améliorée à la suite d'une série d'injections de sels d'or (1,30 gr. d'allochrysine en 14 injections).

Cholestérinémie = 1.52 gr. ‰ ; Uricémie = 41 mgr. ‰ ; B. W. = — ; Gonoréaction = —.

Fibrinogène	=	4.96 gr. ‰
Protéines totales	=	78.50 —
Sérum albumine	=	37.60 —
Sérum globuline	=	40.90 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	0.91
Réaction de sédimentation	=	22
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	30

OBSERVATION N° 2

Mlle D..., 72 ans.

Rhumatisme polyarticulaire chronique du type Charcot, avec phénomènes douloureux assez vifs, évoluant depuis près de deux ans, sans qu'on puisse mettre en évidence une étiologie quelconque.

La malade a eu autrefois de la bronchite diffuse à répétition, mais l'examen radiologique et clinique ne montre aucune atteinte de bacilliose pulmonaire. Elle a eu en 1926 un ictère infectieux bénin.

L'examen viscéral est négatif. Bien que la gonoréac-

tion soit positive, la recherche des gonocoques dans les sécrétions vaginales est négative.

La malade a été notablement améliorée par les sels d'or qui ont amené une sédation des phénomènes douloureux, mais ont entraîné une diarrhée tenace qui a mis longtemps à disparaître.

Uricémie = 30 mgr. ‰ ;

Azotémie = 0.32 gr. ‰ ;

cholestérinémie = 1.50 gr. ‰ ; B. W. = — ;

gonoréaction = +.

Fibrinogène = 4.90 gr. ‰

Protéines totales = 80.33 —

Sérum albumine = 27.51 —

Sérum globuline = 52.82 —

Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ = 0.52

Réaction de sédimentation = 65

Réaction de Vernes à la résorcine . = 69

OBSERVATION N° 3

Mme G..., 64 ans.

Polyarthrite déformante du type Charcot ayant débuté par une arthrite des genoux à l'âge de 54 ans, environ deux après une castration chirurgicale.

Localisations articulaires multiples et douloureuses. Obésité, infiltration cellulitique des membres inférieurs.

Cholestérinémie = 2.72 gr. ‰ ; uricémie =

38 mgr. ‰ ; B. W. = — ; gonoréaction = —.

Fibrinogène	=	5.30 gr. ‰
Protéines totales	=	90.75 —
Sérum albumine	=	51.55 —
Sérum globuline	=	39.20 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	1.31
Réaction de sédimentation	=	17
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	76

B. — Polyarthrite du type Charcot avec étiologie tuberculeuse possible.

OBSERVATION N° 4

Mme F..., 53 ans.

Syphilis ancienne, actuellement encore Bordet-Wassermann douteux, Meinick + + +, Kahn standard —, Kahn présomption + + +.

Bronchite chronique depuis l'âge de 20 ans. On note à l'entrée quelques râles disséminés surtout à la partie moyenne du poumon droit. A la radiographie, image de bacillose fibreuse juste à la scissurale droite.

Depuis quatre ans, rhumatisme chronique oligo-articulaire frappant les deux poignets et les deux épaules. Grosse lésion radiographique des deux poignets, avec décalcification. De plus, de petits ostéophytes à l'extrémité inférieure du radius des deux côtés.

Le rhumatisme a été amélioré par les sels d'or mais non modifié par les traitements antisypilitiques. On

pense à une polyarthrite infectieuse d'origine bacillaire probable.

Cholestérinémie = 1.50 gr. ‰ ;
uricémie = 32 mgr. ‰ ; gonoréaction = —.

Fibrinogène	=	4.70 gr. ‰
Protéines totales	=	68.60 —
Sérum albumine	=	35.10 —
Sérum globuline	=	33.50 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	1.04
Réaction de sédimentation	=	75
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	17

OBSERVATION N° 5

Mme B...

Polyarthrite déformante progressive ayant débuté il y a quatre ans et se traduisant par des déformations classiques des mains dont les doigts sont déjà sur le bord cubital de la main et sont le siège d'importantes déformations. Enkylose douloureuse des poignets et des coudes et à un moindre degré des deux épaules. Les articulations des membres inférieurs sont à peu près libres sauf les genoux. Les radiographies des deux mains confirment de grosses lésions d'arthrite avec pincement des interlignes et calcification des épiphyses.

La malade souffre et surtout depuis trois mois. En plus de cette polyarthrite, on constate des signes in-

discutables de bacillose peu évolutive ou même fibreuse du sommet gauche ne donnant aucun signe d'auscultation et se traduisant uniquement par une ombre sous-claviculaire.

La malade a déjà fait plusieurs séjours dans les hôpitaux pour tuberculose avec hémoptysie. Une hémoptysie vient de se produire peu de jours avant l'entrée de la malade dans le service.

L'examen général est négatif. Peut-être la rate est-elle légèrement augmentée de volume. Il existe une température persistante irrégulière, d'ailleurs bien tolérée, que l'on rattache tout d'abord aux lésions pulmonaires.

Plus tard, la malade a subi plusieurs traitements (sels d'or, gluconate de calcium intra-musculaire et finalement antipyrine et salicylate de soude). La température, sous l'effet de ces derniers médicaments, a fini par s'abaisser lentement et finalement revenir à la normale. Pendant ce temps, les signes pulmonaires n'ont subi aucune modification et sont restés identiques à eux-mêmes sur divers clichés. On a donc admis le caractère non évolutif des lésions fibreuses du sommet et rattaché l'état fébrile persistant au rhumatisme chronique.

Polyarthrite déformante du type Charcot, s'associant à une tuberculose fibreuse stabilisée du sommet gauche. L'étiologie tuberculeuse de cette polyarthrite est probable mais non démontrée.

Uricémie = 48 mgr. ‰ ; cholestérinémie =
1.75 gr. ‰ ; B. W. = — ; gonoréaction = —.

Fibrinogène	=	4.86 gr. ‰
Protéines totales	=	68.40 —
Sérum albumine	=	30.80 —
Sérum globuline	=	37.60 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	0.81
Réaction de sédimentation	=	78
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	15

OBSERVATION N° 6

Mme F..., 44 ans.

Polyarthrite chronique d'allure inflammatoire, évoluant depuis un an et frappant surtout les genoux, les articulations tibio-tarsiennes avec des lésions radiologiques du type arthrite. Prédominance de la calcification. Température subfébrile.

A eu autrefois de l'érythème induré de Bazin et 14 ans avant la poussée actuelle une arthrite du genou ayant nécessité une immobilisation en plâtre. L'hypothèse d'un rhumatisme type Poncet est vraisemblable.

La malade a été très améliorée par la chrysothérapie, mais elle conserve toujours une arthrite en évolution au poignet et sur les articulations du tarse à droite.

Cholestérimie = 1.93 gr. ‰ ;

uricémie = 42 mgr. ‰.

Fibrinogène	=	5.10 gr. ‰
Protéines totales	=	81.00 —

Sérum albumine	=	35.56	—
Sérum globuline	=	45.44	—
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	0.78	
Réaction de sédimentation	=	54	
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	21	

C. — Polyarthrite du type Chauffard-Still.

OBSERVATION N° 7

M. G...

Rhumatisme chronique du type Chauffard Still évoluant depuis trois ans et caractérisé :

1° Par une polyarthrite peu déformante et réalisant simplement des douleurs et une tuméfaction notable de certaines jointures, des poignets et de certaines articulations phalangiennes ;

2° Par une grosse rate dure débordant de 1 à 2 travers de doigts le rebord costal, par de grosses adénopathies dans les territoires inguinaux, axillaires, épitrochléens ;

3° Par l'intégrité pratiquement complète du squelette osseux sur les radiographies des deux mains.

L'étiologie de cette polyarthrite échappe entièrement. Tous les traitements essayés jusqu'alors : salicylate de soude, antipyrine, chrysothérapie sont restés inefficaces.

Le malade n'a pas été amélioré par la pyrothéra-

pie (vaccin anti-gonococcique intraveineux) non plus que par l'abcès de fixation.

L'examen viscéral est négatif, à part les constatations signalées plus haut.

Uricémie = 32 mgr. ‰ ; cholestérinémie =
1.60 gr. ‰ ; B. W. = — ; gonoréaction = —.

Fibrinogène	=	4.26 gr. ‰
Protéines totales	=	62.48 —
Sérum albumine	=	22.86 —
Sérum globuline	=	39.62 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	0.57
Réaction de sédimentation	=	51
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	60

D. — Polyarthrite avec psoriasis.

OBSERVATION N° 8

M. G..., 44 ans.

Le tableau clinique est celui d'une polyarthrite assez douloureuse, ayant débuté il y a seulement un an et frappant électivement les deux épaules, certaines articulations des mains et des doigts, le genou gauche, sans préjudice d'autres localisations qui ont été plus passagères.

L'allure clinique et les clichés radiologiques plaident en faveur d'une polyarthrite progressive de na-

ture sans doute infectieuse. Les altérations osseuses sont particulièrement accentuées sur les deux scapulo-humérales.

L'étiologie de cette polyarthrite est difficile à préciser. Il y a 8 ans, le malade aurait eu une uréthrite gonococcique qui fut suivie au huitième jour d'une arthrite du genou. Mais tout rentra dans l'ordre et c'est 7 ans plus tard seulement qu'apparaissent les douleurs dans le talon et ultérieurement dans un grand nombre d'articulations.

A signaler aussi une syphilis ancienne contractée 20 ans auparavant et qui fut régulièrement traitée. Pas d'antécédents tuberculeux.

Le point le plus remarquable est la constatation actuelle d'un psoriasis assez important, apparaissant sur les faces intérieures des jambes et accessoirement aux coudes, sous forme de vastes plaques. Ce psoriasis remonte à 4 ou 5 ans environ et ne s'est guère modifié depuis lors.

Examen viscéral entièrement négatif.

On pense qu'il s'agit d'une polyarthrite infectieuse d'origine indéterminée ou à la rigueur d'une arthropathie psoriasique.

Cholestérinémie = 1.65 gr. ‰ ; uricémie =
31 mgr. ‰ ; B. W. = — ; gonoréaction = —.

Fibrinogène	=	6.58 gr. ‰
Protéines totales	=	75.35 —
Sérum albumine	=	40.67 —
Sérum globuline	=	34.68 —

Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	= 1.17
Vitesse de sédimentation	= 50
Réaction de Vernes à la résorcine .	= 61

II. — Spondylose rhizomélique

OBSERVATION N° 9

M. D..., 40 ans.

Spondylose rhizomélique typique ayant débuté en apparence il y a un an et demi mais dont les premières manifestations remontent en réalité à 14 ans, et ont revêtu l'allure de douleurs lombaires et de sciatiques bilatérales. Peu à peu, la colonne entière s'est bloquée et actuellement le rachis cervical est le siège d'un enraidissement douloureux. Les deux épaules et les deux hanches sont libres, à part quelques craquements.

Les clichés radiologiques sont particulièrement nets et montrent de très belles lésions syndesmophydoses rachidiennes avec ankylose des deux sacro-iliaques et calcification du ligament vertébral antérieur.

Le passé du malade est lourdement chargé. Il a fait à plusieurs reprises des poussées d'éréthisme, en 1920 un ictère. De plus, il a contracté une blennorragie à l'âge de 20 ans. Cette affection aurait été traitée correctement et ne se serait pas compliquée immédiatement d'accidents articulaires. De plus, il a été soigné il y a 4 ans dans un service des voies respiratoires

pour amaigrissement et tuberculose pulmonaire. Mais on se contente de le soumettre à la cure de repos.

C'est à la suite de ce séjour que seraient apparues les premières manifestations articulaires. L'examen viscéral est actuellement négatif. Les poumons en particulier ne montrent aucun signe anormal. L'origine gonococcique ou tuberculeuse de cette spondylose rhizomélisque peut être discutée.

Cholestérinémie = 1.65 gr. ‰ ;

Uricémie = 45 mgr. ‰ ;

Azotémie = 0,52 gr. ‰ ;

B. W. = négatif ; gonoréaction = + + +.

Fibrinogène	=	3.60 gr. ‰
Protéines totales	=	85.58 —
Sérum albumine	=	54.30 —
Sérum globuline	=	31.28 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	1.73
Réaction de sédimentation	=	13
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	12

OBSERVATION N° 10

M. B..., 45 ans.

Spondylose rhizomélisque d'origine indéterminée. Forme grave progressive avec soudure de la colonne lombaire s'étendant à la colonne vertébrale.

Image radiographique caractéristique, colonne en vis de presseoir.

Pas de gonococcie dans les antécédents. Gonoréaction négative.

Bronchite chronique sans aucun signe de lésions tuberculeuses en foyer.

Amélioration à la suite du traitement par le thorium X.

Cholestérinémie = 1.50 gr. ‰ ;

Uricémie = 30 mgr. ‰.

Fibrinogène	=	3.10 gr. ‰
Protéines totales	=	84.19 —
Sérum albumine	=	50.63 —
Sérum globuline	=	33.56 —
sérine		
Rapport $\frac{\text{ sérine}}{\text{globuline}}$	=	1.50
Réaction de sédimentation	=	10
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	18

III. — Rhumatisme chronique dégénératif

A. — Coxarthrie.

OBSERVATION N° 11

Mme C...

Coxarthrie bilatérale chez une femme de 47 ans obèse. Début des premières douleurs à droite, 14 ans auparavant. Atteinte du côté gauche 6 ans plus tard. L'image radiographique est celle d'une importante

coxarthrie avec pincement de l'interligne ; nombreux ostéophytes et condensations osseuses.

De plus, depuis 6 mois se manifeste une hydarthrose douloureuse du genou gauche, qu'on considère comme d'origine statique.

Gonoréaction = — ; B. W. = — ;
 sérologie tuberculeuse négative ;
 cholestérinémie = 1.70 gr. ‰ ;
 uricémie = 35 mgr. ‰.

Fibrinogène	=	5.36 gr. ‰
Protéines totales	=	68.50 —
Sérum albumine	=	29.70 —
Sérum globuline	=	38.80 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	0.76
Réaction de sédimentation	=	30
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	13

B. — Rhumatisme vertébral.

OBSERVATION N° 12

M. L..., 63 ans.

Rhumatisme vertébral ostéophytique chez un homme de 63 ans. Emphysème bronchitique chronique et hypertension artérielle modérée.

Image radiographique très nette d'arthrose verté-

brale lombaire persistante avec douleurs sans autres signes d'arthrite chronique.

Cholestérinémie = 1.80 gr. ‰ ;

uricémie = 32 mgr. ‰.

Fibrinogène	=	4.30 gr. ‰
Protéines totales	=	68.14 —
Sérum albumine	=	29.00 —
Sérum globuline	=	39.14 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	0.74
Réaction de sédimentation	=	25
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	25

IV. — Rhumatisme goutteux et goutte

A. — Rhumatisme avec discussion de goutte.

OBSERVATION N° 13

M. L..., 36 ans.

Il s'agit chez un homme de 36 ans d'une polyarthrite aiguë fébrile pouvant faire songer au premier abord à un rhumatisme articulaire aigu franc.

Mais, après un examen plus attentif, on la considère comme une goutte polyarticulaire aiguë. En effet, il s'agit d'une oligoarthrite localisée surtout sur les deux articulations métatarsophalangiennes, les deux genoux et au coude gauche (hygromio-rétro-oléocranien).

Un an auparavant le malade a présenté une crise analogue mais très nettement localisée au gros orteil. Cette crise antérieure a eu l'évolution classique d'un accès de goutte. A noter enfin qu'il s'agit d'un éthylique avec gros foie.

Le salicylate de soude a été totalement inefficace, mais l'atophan (1.20 gr. par jour) a amené très rapidement une chute de température et mis fin aux phénomènes douloureux.

T. A. 13 8.5. Pas de sucre, pas d'albumine dans les urines.

Cholestérinémie = 2.20 gr. ‰ ; uricémie = 56 mgr. ‰ ; B. W. = — ; gonoréaction = —.

Fibrinogène	=	11.64 gr. ‰
Protéines totales	=	77.30 —
Sérum albumine	=	40.20 —
Sérum globuline	=	37.10 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	1.08
Vitesse de sédimentation	=	61
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	40

B. — Goutte typique.

OBSERVATION N° 14

M. G...

Accès goutteux à répétition dont le plus récent a éclaté dans les suites immédiates d'une entorse de la

tibio-tarsienne droite. Tous ces accès sont typiques et siègent la plupart au gros orteil, quelques-uns au genou. Le dernier a frappé le gros orteil du côté droit mais s'est compliqué d'un œdème curieux de la jambe droite remontant jusqu'au genou.

Sous l'influence de la thérapeutique anti-goutteuse et d'une infiltration du sympathique lombaire, cet œdème a rétrocéde en grande partie sans disparaître entièrement. Les douleurs articulaires ont cédé entièrement.

L'examen général ne montre qu'un rebord hépatique au-dessous des fausses côtes.

Uricémie = 54 mgr. ‰ ;

cholestérolémie = 2.10 gr. ‰.

Fibrinogène = 7.40 gr. ‰

Protéines totales = 80.00 —

Sérum albumine = 56.20 —

Sérum globuline = 23.80 —

Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ = 2.36

Vitesse de sédimentation = 28

Réaction de Vernes à la résorcine = 20

OBSERVATION N° 15

M. B..., 58 ans.

Il s'agit d'une goutte chronique s'étant manifestée par une série de monoarthrites ou d'oligoarthrites à

répétition dont les premières remontent à la guerre et s'étant localisée au gros orteil. Depuis lors les crises se sont portées tantôt à nouveau sur le gros orteil, tantôt sur les genoux et les poignets, plus rarement les coudes.

Actuellement et depuis 15 jours, crises douloureuses articulaires prolongées avec température subfébrile et atteinte des deux tibio-tarses puis du poignet droit.

L'examen montre seulement un épaissement notable du gros orteil droit qui est en valgus. Gros foie (l'éthylisme est vraisemblable). Examen cardiaque négatif. Tension = 11/7. Pas de tophus.

Le malade, qui avait reçu sans succès de hautes doses de salicylate de soude et d'antipyrine, a été très amélioré par de l'atophan intramusculaire. Ultérieurement, il a été soumis à des injections de thorium X, qui ne semblent pas avoir sensiblement modifié son état. Il a quitté le service presque entièrement guéri. Uricémie = 89 mgr. ‰ ;

azotémie = 0.39 gr. ‰ ;

cholestérinémie = 1.50 gr. ‰ ;

B. W. = — ; gonoréaction = —.

Fibrinogène	=	6.10 gr. ‰
Protéines totales	=	98.10 —
Sérum albumine	=	40.00 —
Sérum globuline	=	58.10 —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$	=	0.69
Réaction de sédimentation	=	58
Réaction de Vernes à la résorcine .	=	32

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION DES RESULTATS

TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS

Nous avons résumé dans un même tableau les résultats des analyses biologiques effectuées. On peut ainsi les comparer avec, en regard, le type pathologique d'affections auquel ils appartiennent.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES RÉSULTATS

I. — RHUMATISME DU TYPE CHRONIQUE INFLAMMATOIRE.

	Observations	Fibri- nogène	Protéines totales	Sérum albu- mine	Sérum globu- line	Sérine Globuline	Vitesse de sédimen- tation	Vernes résorcine	Acide urique	Choles- térine
Polyarthrite du type Charcot.	Madame B. (Observation n° 1).	gr. 4,96	gr. 78,5	gr. 37,6	gr. 40,9	0,91	22	30	milligr. 41	gr. 1,52
	Mademoiselle D. ... (Observation n° 2).	4,90	80,3	27,5	52,8	0,52	65	69	30	1,50
	Madame G. (Observation n° 3)	5,30	90,8	51,6	39,2	1,31	17	76	38	2,72
	Madame F. (Observation n° 4).	4,70	68,6	35,1	33,5	1,04	75	17	32	1,50
Polyarthrite du type Charcot avec étiologie tuberculeuse possible.	Madame Bo. (Observation n° 5)	4,86	68,4	30,8	37,6	0,81	78	15	48	1,75
	Madame F. (Observation n° 6)	5,10	81,0	35,6	45,4	0,78	54	21	42	1,93
Polyarthrite du type Chaufard-Still	Monsieur G. (Observation n° 7)	4,26	62,5	22,9	39,6	0,57	51	60	32	1,60
Polyarthrite avec psoriasis.	Monsieur Gu. (Observation n° 8)	6,58	75,4	40,7	34,7	1,17	50	61	31	1,65

II. — SPONDYLOSE RHIZOMÉLIQUE.

Spondylose rhizomélique.	Monsieur D. (Observation n° 9)	gr. 3,60	gr. 85,6	gr. 54,3	gr. 31,3	1,73	13	12	milligr. 45	gr. 1,65
	Monsieur B. (Observation n° 10)	3,10	84,2	50,6	33,6	1,50	10	18	30	1,50

III. — RHUMATISME DU TYPE CHRONIQUE DÉGÉNÉRATIF.

Coxarthrie.	Madame C. (Observation n° 11)	gr. 5,36	gr. 68,5	gr. 29,7	gr. 38,8	0,76	30	13	milligr. 35	gr. 1,70
Rhumatisme vertébral.	Monsieur L. (Observation n° 12)	4,30	68,1	29,0	39,1	0,74	25	25	32	1,80

IV. — RHUMATISME GOUTTEUX. GOUTTE.

Rhumatisme avec discussion de goutte.	Monsieur La. (Observation n° 13)	gr. 11,64	gr. 77,3	gr. 40,2	gr. 37,1	1,08	61	40	milligr. 56	gr. 2,20
	Monsieur Gr. (Observation n° 14)	7,40	80,0	56,2	23,8	2,36	28	20	54	2,10
Goutte typique.	Monsieur Bo. (Observation n° 15)	6,10	98,1	40,0	58,1	0,69	58	32	89	1,50

Ce qui apparaît tout d'abord dans cette étude, lorsqu'on compare entre eux les résultats des différents tests biologiques envisagés, c'est la stabilité de ceux des dosages chimiques, à l'inverse de ceux de la vitesse de sédimentation et surtout de la réaction de Vernes. Alors que, dans toutes les observations, on remarque pour une même protéine, une série constante soit d'augmentations, soit de diminutions, on ne trouve pour les valeurs de la vitesse de sédimentation que des chiffres variables. Mais alors que ces chiffres dans ce dernier examen se tiennent encore dans des limites relativement étroites avec de rares valeurs extrêmes, on se trouve pour les valeurs du Vernes-résorcine devant une suite ininterrompue de variations. Celles-ci sont accompagnées d'ailleurs la plupart du temps d'écarts importants.

Nous pouvons donc de suite faire une distinction entre le dosage des protéines du plasma et les autres examens. Parmi ces protéines, le fibrinogène est le corps qui présente le plus d'intérêt. Pour toutes les observations, mettant à part les cas de spondylose rhizomélique dont nous reparlerons tout à l'heure, on peut constater une quantité de fibrinogène supérieure à la moyenne. Chez l'individu sain, le taux normal du fibrinogène, dosé par notre méthode, oscille entre 3 et 4 gr. %, sans jamais dépasser ce dernier chiffre. Or on trouve dans tous les cas pathologiques étudiés, des valeurs supérieures à 4 gr. %.

Le fait par lui-même n'a rien d'étonnant, car on sait qu'il est habituel de constater de l'hyperfibrinogénémie dans la plupart des maladies infectieuses. La pleurésie et la pneumonie avec les quantités énormes de fibrinogène (11 à 12 gr. ‰) qu'elles présentent en sont des exemples classiques depuis longtemps connus. Mais ce qu'il est intéressant de constater, c'est tout d'abord la différence de taux de cette protéine dans le rhumatisme articulaire aigu et dans le rhumatisme chronique, et ensuite la sensibilité et la fidélité du test de la fibrinogénémie dans cette dernière affection.

Dans le rhumatisme articulaire aigu, en effet, le fibrinogène dépasse de beaucoup la quantité normale. Il n'est pas rare de voir, comme l'ont indiqué Weil et Guillaumin [4] le taux de 3 ou 4 gr. doublé ou quelquefois même triplé.

On se trouve ainsi en présence d'un phénomène violent, très souvent proportionnel à l'importance du processus inflammatoire et s'atténuant avec lui, avec un certain décalage, il est vrai.

Dans tous les cas de rhumatisme chronique que nous avons étudiés, on constate, au contraire, que l'hyperfibrinogénémie est faible. On a quelquefois des chiffres à peine supérieurs au chiffre normal ; 4.26 gr. ‰ par exemple dans un cas de Chauffard-Still étudié, ou 4.30 gr. ‰ dans un rhumatisme vertébral. Le plus souvent le taux oscille entre 4.50 et 5.50 gr. ‰. Seuls font exception les cas où se super-

[4] BEZANÇON, WEIL et GUILLAUMIN. *Annales de Médecine*, 19-1926.

posent au rhumatisme des phénomènes de goutte, où on a une forte élévation et où on peut retrouver les taux très importants du rhumatisme articulaire aigu. Il semble également que, comme dans cette dernière affection, il y ait une certaine proportionnalité entre la plus ou moins forte hyperfibrinogénémie et les phénomènes inflammatoires.

Mais ce qui est particulièrement intéressant à constater, c'est le fait qu'alors que les autres tests étudiés montrent tous plus ou moins des discontinuités et des exceptions, la fibrinogénémie, au contraire, présente toujours des valeurs anormales. Aucun cas ne fait exception et dans toutes les observations de rhumatisme chronique étudiées, le taux est plus élevé que la moyenne. Il apparaît donc que le test de la fibrinogénémie est celui qui reflète avec le plus de sensibilité et de sûreté, le déséquilibre humoral du rhumatisme chronique. C'est par son contrôle qu'il est le plus facile de vérifier la stabilité colloïdale du plasma du malade. De plus, cette stabilité ne se rétablissant qu'un certain temps après la guérison ou l'amélioration, il est aisé de continuer le traitement jusqu'au retour au taux normal, de façon à éviter les rechutes ou les aggravations.

Par rapport au fibrinogène, les autres protéines présentent des conclusions moins intéressantes. Les matières totales protéiques du sérum (sérum-albumine + sérum-globuline) ont, soit un taux normal, soit des variations en plus ou en moins. De toutes façons, l'hypo ou l'hyperprotéinémie ne sont jamais

très importantes et ne comportent jamais de rapprochements particuliers avec les autres résultats.

Les valeurs considérées séparément de la sérum-albumine et de la sérum-globuline donnent au contraire la confirmation du déséquilibre humoral qu'avait déjà indiqué la fibrinogénémie. Dans le rhumatisme chronique, en effet, comme dans le rhumatisme articulaire aigu, il y a augmentation des grosses molécules colloïdales. La sérum-globuline a un taux nettement augmenté avec des valeurs souvent assez élevées. La sérum-albumine, par contre, possède presque toujours des chiffres inférieurs à la moyenne. Il faut constater que l'augmentation de l'un et la diminution de l'autre ne sont pas forcément simultanées, et que la proportion d'une protéine seule peut être anormale.

De toutes façons, la conséquence en est que le rapport $\frac{\text{sérum-albumine}}{\text{sérum-globuline}}$ est anormal. Dans tous nos cas de rhumatisme chronique nous l'avons toujours trouvé inversé, sauf une exception, avec des valeurs souvent assez basses de l'ordre de 0.50 par exemple. En résumé, il nous faut constater que le sens des variations de la sérum-albumine, de la sérum-globuline et de leur rapport, présente une grande sensibilité, sans atteindre cependant celle du fibrinogène et surtout sans en avoir la fidélité.

Mais si nous passons maintenant à la comparaison des résultats de la vitesse de sédimentation et de la réaction de Vernes, nous trouvons encore plus exagé-

rés les variations et les discordances générales avec les autres tests. Ainsi, sur 13 observations de malades, les dosages chimiques indiquent des tests protéiniques anormaux ou déséquilibrés. Or on ne trouve que 6 valeurs de Vernes-résorcine supérieures à 30, 5 entre 15 et 30, et 2 inférieures ou égales à 15. Dans 6 cas seulement, l'instabilité humorale est donc indiquée nettement par la réaction. La vitesse de sédimentation en règle générale est augmentée, ce à quoi on pouvait normalement s'attendre vu le déséquilibre colloïdal. Mais pour plus représentatifs de l'état humoral que les précédents, ces résultats n'en sont pas moins assez souvent en désaccord avec les autres tests.

Ces deux modes d'investigation sanguine, auxquels d'ailleurs on accorde moins une valeur absolue qu'une valeur relative due à l'étude de leurs variations chez le même malade, offrent donc une précision moindre. Peut-être sont-ils plus sensibles que les autres aux influences diverses et aux réactions secondaires qui compliquent souvent le rhumatisme chronique. Celui-ci évolue presque toujours chez un sujet au passé pathologique déjà chargé.

Au cours de cette étude, il nous a semblé également que les différentes formes cliniques de rhumatisme chronique n'influençaient guère les variations et le déséquilibre des protéines du plasma. Aucun des cas par exemple de rhumatisme chronique inflammatoire ne se distinguent nettement des autres, par une différence de répartition protéinique. Il en est de même des rhumatismes du type dégénératif, qu'il s'agisse de

coxarthrie ou de rhumatisme vertébral. Nous pouvons seulement remarquer que, lorsqu'il se surajoute un élément de goutte, l'hyperfibrinogénémie est nettement plus importante et peut atteindre les valeurs élevées du rhumatisme articulaire aigu.

Par contre, il nous faut noter que dans les deux cas de spondylose rhizomélisque que nous avons étudiés, nous avons trouvé des résultats parfaitement normaux. Fibrinogène, rapport $\frac{\text{sérum-albumine}}{\text{sérum-globuline}}$, vitesse de sédimentation, réaction de Vernes à la résorcine, tout concorde. Pour les deux malades, la période évolutive étant presque terminée, il nous faut penser que les phénomènes pathologiques ne sont plus capables de déterminer une instabilité humorale notable. A moins que cette localisation du rhumatisme n'affecte pas ou très peu l'équilibre des protéines. Cela se rapprocherait dans le rhumatisme articulaire aigu à la stricte localisation au cœur du processus évolutif, qui ne détermine pas d'hyperfibrinogénémie.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié les variations du taux des protéines du plasma, dans le rhumatisme chronique.

1° Pour effectuer la détermination du fibrinogène, nous avons laissé de côté les méthodes de dosage sous forme de fibrine. Nous avons mis au point une méthode azotométrique permettant le dosage du fibrinogène sous sa forme primitive. Nous opérons sur une petite quantité de plasma, qui peut ensuite servir pour l'isolement des autres protéines du sérum.

2° Pour ces dernières nous avons préféré une technique azotométrique, plutôt que gravimétrique. Cela permet, en effet, la séparation et le dosage de la sérum-albumine et de la sérum-globuline, à partir de la prise de sang minime, déjà employée pour le dosage du fibrinogène.

3° Nous avons trouvé une augmentation légère mais très nette du taux du fibrinogène, dans tous les cas de rhumatisme chronique. Dans cette affection, la fibrinogénémie paraît être un test biologique sûr et sensible.

4° Le taux des protéines totales du sérum ne subit pas de grandes variations. Au point de vue de leur ré-

partition, la sérum-albumine est presque toujours en diminution alors que la sérum-globuline voit son taux augmenté. De ce déséquilibre résulte un rapport sérum-albumine ————— fortement inversé dans la majorité sérum-globuline des cas.

5° La réaction de vitesse de sédimentation globulaire et la réaction de Vernes à la résorcine donnent des résultats assez discordants et souvent peu en relation avec les autres tests.

6° Les diverses formes de rhumatisme chronique ne semblent pas affecter différemment, suivant leur type, le taux des protéines. Dans tous les cas ces dernières ont les valeurs signalées précédemment.

Cependant dans les cas de spondylose rhizomélique à leur période évolutive terminale, le taux des protéines du plasma est parfaitement normal.

Vu :
Le Doyen,

JEAN LEPINE.

Vu :
Le Président de la Thèse,

FLORENCE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 24 Octobre 1939

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACHARD, GRIGAUT et CODOUNIS. — *C. R. Biol.*, n° 9, 1930, p. 679.
2. ANDRAL. — *Essai d'Hématologie Pathologique*, 1843.
3. ANDRAL et GAVARRET. — Recherche sur les modifications de proportion de quelques principes du sang, fibrine, globules, matériaux solides du sérum et eau dans les maladies. *Extraits Annales de Chimie*, nov. 1846, p. 75.
4. BEZANÇON, WEIL et GUILLAUMIN. — *Annales de Médecine*, 19-1926.
5. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. — Février 1938, p. 203.
6. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*. — Janvier 1939, p. 7.
7. CHIRAY et DEMANCHE. — *C. R. Biol.*, 1907, t. 63, p. 235.
8. COSTES et FORESTIER. — *Monde Médical* 41, 708, 1931.
9. FORSTER et WHIPPLE. — *Americ. J. of Physiology*, 1921-1922, t. 58, p. 365.
10. GAUTHEREAU G. — *Thèse Paris*, 1937.
11. GOWAERTS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, p. 24-28. ,
12. GRAM (H. C.). — *Act. medica scandinavica* T. 56, n° 2 fév. 1922, p. 107, *Journ. of Biological Chemistry*, T. 49, déc. 1921, p. 279.
13. GREENBERG. — *Journ. Biol. Chemi.*, LXXXII, 595, 1929.
14. GUILLAUMIN. — *Annales de Médecine*, t. 19, 1926, p. 209.

15. GUILLAUMIN, R. WAHL et LAURENCIN. — *Bul. Soc. Chi. Bio.*, mars 1929, p. 387.
16. HOMER (A.). — *Biochem.*, 1909, T. XIII, p. 278.
17. HOWE (P.). — *Journ. of. Biolog. Chem.*, 1921, T. 49, p. 93 et 109.
18. KAHLMESTER. — *Conférence Rhum. Chron.*, Aix-les-Bains, 1934.
19. KAYSER (F.). — *Bull. Soc. Chimie Biologique*, déc. 1930, p. 533.
20. LIAN (C.) et FRUMUSAN (P.). — *Presse Médicale*, 9 mars 1938.
21. LIAN (C.), SASSIER, J. FACQUET et P. FRUMUSAN. — *Bul. et Mem. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 24 avril 1936, n° 14.
22. LOEPER (M.), MAHOUDEAU (D.) et TONNET (J.). — *Conférence Rhum. Chron.*, Aix-les-Bains, 1934.
23. LOEPER (M.), MERKLEN et TONNET (J.). — *Soc. Biol.*, juillet 1932.
24. MELLAMBY. — *J. Physiol.*, T. XXXIII, p. 338, 1905. *J. Physiol.*, T. XXXVIII, p. 288, 1909.
25. PIETTRE et VILA. — *C. R. Académie des Sciences*, 14 juin 1920; *Bul. Soc. Chimie Biologique*, mars 1921-483.
26. PINKUS. — *J. Physiol.* 1901, t. XXVII, p. 57.
27. PORGES et SPIRO. — *Phys. et Pathol.*, 1903, t. III, p. 277.
28. ROCH (M.) et MARTIN (E.). — *Conf. Rhum. chronique*, Aix-les-Bains, 1934.
29. WEIL (M.-P.). — *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 17 avril 1931.
30. WEISSENBAACH et F. FRANÇON. — *Conf. Rhum. Chronique*, Aix-les-Bains, 1934. — *Progrès Médical*, n° 26, 25 juin 1932.
31. WESTERGREN et WIDSTROM. — *Zeitschr. f. die ges experim. Med.* 75, 668.
32. WU (H.). — *Jour. Biol. Chemi.*, T. 33, 1922.



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° °° **IMPRIMEURS-ÉDITEURS** °° °° °°

°° **42, QUAI GAILLETON, 42** °°

°° °° °° °° **LYON** °° °° °° °°



